FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N° 123

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

BUCHOU Jacques
Né le 22 Juillet 1928 à ROUEN (S.M)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ASSOCIATION DELTA-CORTISONE SALICYLATE DE MORPHOLINE dans le traitement de la POLYARTHRITE CHRONIQUE RHUMATISMALE

(Contribution à l'étude des associations Salicylo-Hormonales)

Président de thèse : Monsieur de GENNES, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : BUCHOU

Prénom : Jacques

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

BUCHOU Jacques,
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

BUCHOU Jacques,
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

BUCHOU Jacques,
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

BUCHOU Jacques,
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Dact. In 4° 57 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : BUCHON

Prénom : Jacques

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

BUCHON Jacques.
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Doct. In 4° 37 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

BUCHON Jacques.
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Doct. In 4° 37 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

BUCHON Jacques.
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Doct. In 4° 37 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

BUCHON Jacques.
L'Association Delta-Cortisone Salicylate de Morpholine dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale.
Paris Doct. In 4° 37 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

BUCHOU Jacques
Né le 22 Juillet 1928 à ROUEN (S.M)

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ASSOCIATION DELTA-CORTISONE SALICYLATE DE MORPHOLINE dans le traitement de la POLYARTHRITE CHRONIQUE RHUMATISMALE

(Contribution à l'étude des associations Salicylo-Hormonales)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président de thèse : Monsieur de GENNES, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

15-3-58

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie pathologique		DELARUE (A.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique		REDON (H.)
Clinique de cardiologie		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale		LAMY (M.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	VARANGOT (J.)
	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie Sociale		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		SOULIÉ (P.)
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine légale		PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.)
Pathologie médicale		DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	N... N...
Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.) NÉVOT (A.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J) SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE F.)
Carcinologie	N... N...
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	N...
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	N... N...
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. N... N...
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.) MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.) N... N...
Pathologie expérimentale	LŒPER (J.) MAURICE (P.)
Pathologie médicale	HAGUENAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.) LOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J), pr. s. ch. N...
Physiologie	BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) N...
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	N...
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) PERRAULT (M.)
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) KOURILSKY (R.)
Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

à qui je dois tout, ce modeste témoignage de mon affection filiale et de ma reconnaissance.

A ma femme,

en remerciement de son aide efficace et des encouragements qu'elle ne cessa jamais de me prodiguer.

A mes fils Gilles et Nicolas,

A tous les miens et à mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556006_0009

A Monsieur le Professeur Lucien de GENNES

Professeur de Clinique Médicale, Membre de l'Académie de Médecine,

qui nous fit l'immense honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur CASTEL, Médecin des Hôpitaux de Brest,

ancien Chef de clinique à la Faculté de Paris,

qui nous permit de mener à bien ce travail.

A Monsieur le Docteur R.J. VENDEL, ancien interne des Hôpitaux de Paris, ex-assistant de consultation à l'Hôpital Bichat qui nous inspira le sujet de ce travail et nous fut d'une aide précieuse dans sa réalisation.

INTRODUCTION

C'est une entreprise bien téméraire que de vouloir proposer une nouvelle médication de la Polyarthrite Rhumatismale. Car, ainsi que le rappelle J.L.Lichotte : " Aussi longtemps que l'étiologie et la pathogénie de la Polyarthrite Chronique Evolutive ne seront pas connues, il sera impossible d'établir une thérapeutique autre que symptômatique de cette affection." C'est dire avec quelle humilité il convient d'aborder un tel sujet. C'est affirmer aussi, dès l'entrée en matières, que nous n'avons pas l'intention d'étudier ici une nouvelle drogue miracle, mais une simple méthode de traitement, l'association de deux remèdes classiques des affections rhumatismales dont la conjonction ne semble avoir que des actions bénéfiques sur la symptomatologie de cette maladie. Si donc l'état actuel de nos connaissances nous oblige à renoncer aux succès spectaculaires et à savoir nous contenter de résultats plus modestes, encore convient-il que les moyens que nous mettons en oeuvre soient à la mesure du résultat et ne fassent pas encourir à notre patient des risques ou des dépenses hors de proportion avec le bénéfice qu'il peut en escompter.

Faute de pouvoir guérir, apportons au moindre prix au moindre risque, le maximum de soulagement et de confort. Telle est la leçon que nous avons pu tirer de nos lectures sur la thérapeutique de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale ; c'est dans cet esprit un peu terre-à-terre et dénué de toute prétention que nous aborderons ce travail.

Depuis de nombreuses années déjà, les associations médicamenteuses tiennent une place de plus en plus grande dans la thérapeutique. Nous ne reviendrons pas ici sur ces notions maintenant bien

établies de synergie et de potentialisation que présentent certains médicaments entre eux . Ce sont là des réalités qui ont dépassé le stade d'une simple vogue. Or, il semble bien, d'après les travaux de Spies, puis de Hench, en Amérique, de Galli et Solari en Italie, puis de Ablad et Larcan que les hormones et certains dérivés salicylés soient susceptibles de potentialiser leurs effet et que leur combinaison exalte l'action anti-rhumatismale de chacun d'eux, sans pour cela en augmenter la toxicité. Sur ces données, est échaffaudée l'hypothèse qui sert de point de départ à ce travail.

HISTORIQUE

La Polyarthrite Chronique Rhumatismale, telle qu'elle est individualisée de nos jours, mit longtemps à se dégager du cadre imprécis des affections articulaires. En dépit d'une brève description qu'en donna Sydenham, en 1.683, des travaux de Dandré-Beauvais sur la " goutte asthénique primitive " en 1.799 ; puis de ceux de Haygarth sur les " nodosités des jointures " en 1.805 ; il fallut attendre la description désormais classique qu'en donna Charcot dans sa thèse, en 1.853. Encore la distingue-t'il assez mal des rhumatismes dégénératifs.

EN 1.924, Teyssier et Roque groupent encore sous le nom de rhumatismes déformants notre P.C.E. , le Rhumatisme Chronique Partiel et le Rhumatisme Chronique Vertébral. Enfin, quelques années plus tard, Coste, Forestier et Lacapère, reprenant une classification déjà employée en Allemagne, donnent aux maladies Rhumatismales le cadre nosologique que nous leur connaissons, en séparant les rhumatismes inflammatoires ou arthrites des rhumatismes dégénératifs ou arthroses.

Faute de classification nosologique précise, le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale fut longtemps livré à l'empirisme. Ce n'est qu'au début de notre siècle qu'on vit s'élaborer les pre-

mières théories étio-pathogéniques.

Une des premières en date semble être celle d'une origine infectieuse de la maladie rhumatismale. Certains auteurs se fondant sur les travaux de Cecil, Nichols et Stainly (1.914 - 1.930) virent dans la Polyarthrite une manifestation de l'infection streptococcique ; tandis que l'Ecole de Lyon soutenait, à la suite de Poncet, la primauté de l' étiologie bacillaire.

Entre 1.930 et 1.950, à la faveur de récents travaux sur les hormones, naquirent de nouvelles hypothèses. La thyroïde, les parathyroïdes, les ovaires, furent tour à tour incriminés. Puis les brillants travaux de Selye sur les Maladies de l'Adaptation ouvrirent une nouvelle aire de recherches et de nombreux auteurs se rallièrent et se rallient encore à l'idée que la P.C.R. serait une manifestation de l'inadaptation hypophyse-surrénale.

Dans un autre ordre d'idées, certains chercheurs s'orientèrent vers le rôle possible d'une carence polyvitaminique et notamment des vitamines A, B1, B2, PP et K . Rinehart de son côté, montra l'importance du taux d'ascorbicémie, dont la chute serait fréquente chez les rhumatisants.

Enfin, il convient de ne pas oublier les intéressants travaux de Teyssier et Rique, et plus récemment de Sicard et Lhermitte sur le rôle possibles de certaines altérations du Système Nerveux Central.

Précisons qu'à l'heure actuelle, toutes ces théories, dont certaines ont encore leurs ardents défenseurs, sont sujettes à controverses et que le problème de l'étiologie de la P.C.R. n'est pas encore élucidé, en dépit des hypothèses passionnées qu'il a suscitées.

Issus de ces diverses théories, nombre de traitements furent proposés ; leur multiplicité témoigne assez de leur inconstance. Nous citerons rapidement et pour mémoire :
le calcium, les vitamines et plus particulièrement la vitamine D, l'iode et le soufre, le thorium X, les sulfamides et les antibiotiques, la pyrétothérapie (Dialcos, T.A.B., propidon, vaccin antigonococcique) tuberculinothérapie, (Jacquelin, Turiaf, et Carlotti) , transfusions de femme enceinte, hormones, sels biliaires, héparine (Donzelot) ,

implants de placenta ou d'amnios (méthode de Filatov), enfin moutardes à l'azote (Jimenez et Diaz).

En fait si certaines de ces thérapeutiques méritent encore d'être retenues comme traitement d'appoint, 3 médicaments seulement gardent une place de choix dans l'histoire du traitement de la P.C.R. Ce sont : les Salicyles, les Sels d'or et les Hormones cortico-surrénales.

(Il convient de rendre justice à la Phénylbutazone, dont l'emploi peut rendre de grands services, dans le traitement de la P.C.R. , mais de façon transitoire seulement ; c'est pourquoi nous ne l'avons pas inscrite au nombre des grandes médications actuellement utilisées.)

I) LES SALICYLES :

Ils étaient connus dès l'antiquité. Gallien prescrivait déjà des infusions d'écorce de saule. Mais il fallut attendre Mac Lagan en 1.871, pour que fût isolé le Salix Alba et Populus Nigra, un glucoside auquel il donna le nom Salicoside. En 1.875, Buss et Riess découvrent les propriétés antithermiques de l'acide salicylique et en 1.876, Stricker met en évidence son action spectaculaire sur les symptômes de la Maladie de Bouillaud. Quelques années plus tard, Senator et Germain Sée proposent l'emploi du Salicylate de Na, plus soluble et mieux toléré que l'acide salicylique.

Depuis, la médication salicylée est demeurée au premier rang des thérapeutiques anti-rhumatismales; tant pour ses propriétés antalgiques que pour son action sur les phénomènes inflammatoires. Durant ces 20 dernières années, de nombreux salicylés ont vu le jour chimistes et biologistes s'employant sans cesse à trouver de nouveaux produits plus actifs, tout en étant mieux tolérés et surtout d'élimination plus lente. Tour à tour, naquirent l'acide acétyl-salicylique le gentisate de Na, les divers salicylamides, enfin, les salycilates organiques, dont le Salicylate de Morpholine (travaux de Ledru, Emmers, et R.J. Vendel) qui outre son activité antalgique et anti-

inflammatoire, égalant et même dépassant celle des autre salicylates (Michel, Truchot, Tron, Loisel, Hans, Labarre), présente l'incomparable avantage d'une action prolongée.

II) LES SELS D'OR :

L'année 1929 marque un tournant décisif dans l'histoire de la P.C.R.; J.Forestier, frappé par l'analogie d'évolution qui existe entre la Polyarthrite et la maladie tuberculeuse, propose de la traiter par les sels d'or (Communication à la Société Médicale des Hopitaux de Paris .)

De nos jours encore , cette thérapeutique garde tout son intérêt. Une récente étude de J.L.Michotte démontre, statistiques à l'appui, que seul le traitement aurique aurait quelques chances d' avoir une heureuse influence sur l'évolution de cette redoutable maladie. Toutefois, le pourcentage de guérisons que nous offre la Chrysothérapie r ste minime en regard des accidents cutanés, sanguins, rénaux et digestifs qu'elle peut entraîner, ce qui limite malheureusement son emploi.De plus, il faut un certain temps, environ un an, pour juger de l'efficacité de ce traitement.

III) LES HORMONES CORTICO - SURRENALES :

En 1.948, Hench, frappé par l'amélioration que déterminait la survenue d'une grossesse chez les femmes atteintes de Polyarthrite, émit l'hypothèse qu'il existait, au cours de la gravidité, un facteur humoral capable d'enrayer l'évolution du processus rhumatismal. De cette idée naquit la Cortisone. La publication de Hench, Kendall, Slocumb et Polley, sur les premiers résultats du 17 hydroxy-11 Corticostérone, dans le traitement des arthrites rhumatismales (VII° Congrès des Maladies Rhumatismales, New-York, Juin 1.949) suscita l'enthousiasme. On crut un instant, comme l'écrivaient Coste et Galmiche, que les polyarthritiques disposeraient " d'une sorte d'insuline " dissipant leurs symptômes . Mais à l'engouement des premiers mois succéda bientôt le désenchantement, car non seulement la corti-

sone et l'A.C.T.H. n'exercaient qu'une action suspensive sur le rhumatisme mais encore leur usage un tant soit peu prolongé était cause d'accidents parfois dramatiques.

La thérapeutique hormonale s'enrichit successivement de la 17 hydroxy-corticostérone non estérifiée ou hydrocortisone (1.952) puis de la Delta-1-dehydrocortisone ou métacortandracine ou Prednisone et enfin de la Delta-1-déhydro-hydrocortisone ou Prednilosone (1.955) Ces deux derniers dérivés se caractérisent par une activité 4 à 6 fois supérieure à du Compound E et leur faible activité rétentionnelle sur l'eau et le sodium.

En dépit de ces progrès, la médication hormonale n'a pas supplanté, ainsi qu'on pouvait s'y attendre, les autres médications classiques de la P.C.R. et ne peut prétendre, malgré ses qualités indiscutables, à un rôle exclusif dans le traitement de celle-ci. De plus, il est malheureusement impossible de l'associer à la Chrysothérapie, en raison des risques importants que présente son emploi simultané à la cure aurique.

Dès 1.951, Hench préconise de relayer l'action des hormones par l'aspirine, dans le but de diminuer les risques qu'implique le traitement cortisonique prolongé. Mais c'est à T.D.Spies que revient le mérite d'avoir proposé l'association Prednisone-Aspirine (Journal of the American Medical Association , 15 oct. 55) ,ouvrant ainsi de nouvelles possibilités au traitement d'entretien de la P.C.R.

INTERET DES ASSOCIATIONS SALICYLO HORMONALES EN MATIERE DE POLYARTHRITE CHRONIQUE RHUMATISMALE

Si l'association salicylohormonale présente d'innombrables applications en rhumatologie, annsi que l'ont démontré de récents travaux, il semble que ce soit dans la polyarthrite rhumatismale qu'elle trouve ses indications les plus intéressantes.

En effet, le grand espoir qu'avait suscité la découverte de la la Cortisone et de l' A.C.T.H. fut vite déçu. Cet insuccès partiel tient en grande partie au caractère longuement évolutif de cette maladie et de l'ignorance où nous nous trouvons quant à son étiologie.

Certes, le traitement hormonal demeure un atout majeur du traitement de la Polyarthrite ; d'une part, ses résultats sont extrêmement brillants, rapides,et quasi constants, grâce à lui, d'autre part,comme le souligne J.A.Lièvre,"nous sommes à peu près certains d'éviter une infirmité majeure".

En dépit de ses qualités indubitables, la thérapeutique cortico-surrénale présente deux écueils sur lesquels l'avis des spécialistes est actuellement unanime.

I°/ Le traitement hormonal ne peut en aucun cas être considéré comme curateur mais exerce une action purement suspensive sur les symptômes de la P.C.R.

2°/ Ce traitement doît être continu comme y insistent F. Layani, Durupt, Peyron, J.A.Lièvre, toute interruption intempestive pouvant produire une rechute, souvent suivie d'une aggravation.

Or, ce traitement à long terme n'est pas exempt d'un certain nombre d'inconvénients non négligeables et inhérents :

A l'action secondaire des hormones sur l'organisme

Au prix de revient de la médication.

I) LES INCONVENIENTS DU TRAITEMENT HORMONAL

Pour être plus légers et moins redoutables que ceux de la Cortisone et de l'Hydrocortisone, les effets secondaires de la Métacortandracine n'en existent pas moins.

Certes, aux doses d'entretien qu'exige la Polyarthrite Chronique Rhumatismale

- la rétention saline
- la déperdition potassique
- le risque infectieux

apparaissent négligeables, ainsi que le remarque Robert d'Eshougues. Il n'en reste pas moins un certain nombre d'inconvénients qu'il est bon de connaître.

Nous énumèrerons les principaux "side-effects" de la Métacortandracine tels qu'ils se présentent, dans la littérature de ces trois dernières années.

Si nous nous référons à une récente statistique de V.Daneo, portant sur III cas de polyarthrite traités par la prednisone, le tableau suivant nous donnera une idée du type et de la fréquence des accidents secondaires pouvant survenir au cours de ce traitement.

TYPE ET FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES OBSERVES SUR III SUJETS ATTEINTS D' ARTHRITE RHUMATOIDE, EN COURS DE TRAITEMENT PAR LA PREDNISONE.

(V. Daneo, Minerva Medica, I7-I-57)

	plus de I6 mois	de I2 à I6 mois	de 8 à I2 mois	de 4 à 8 mois	de I à 4 mois	TOTAL	OBSERVATIONS
Prise de poids de plus de 5 kg	3	2				5	
Troubles nerveux (anxiété, instabilité, insomnie) etc...	2	I0	8	8	3	3I	
Arrondissement du visage	9	26	I8	20	6	79	
Oedème diffus				I		I	
Hyperglycémie			I?			I?	
Glycosurie			I?	I?		2?	
Ulcères Gastro-Duodénaux			I	I		2	
Troubles digestifs (pyrosis - diarrhées - gastralgies)	I	5	2	2	I	II	
Furonculose			I	I	I	3	
Elévation de la T.A. > 25 mm Hg.	3	2	I			6	
Troubles Cardio-vasculaires	0	0	0	0	0	0	
Nombre de cas traités	I0	29	25	37	I0	III	

Pourtant, elle est quelquefois réelle et patente et Rubens-Duval et Villiaumey incitent à une certaine prudence et conseillent le régime désodé pour les doses dépassant 20 mg.

2- L'arrondissement du visage est extrêmement fréquent, puisque Daneo le constate dans 79 cas sur III. Il s'accompagne fréquemment, selon De Sèze :

- d'érythrose faciale par vaso-dilatation réalisant le faciès cushingoïde typique.
- d'hirsutisme.

Parfois, selon cet auteur, on note aussi:

- de l'acné
- une tendance aux ecchymoses, avec fragilité capillaire.

B - Perturbations au niveau du tractus digestif :

Pour n'être pas très fréquentes, ni la plupart du temps, très graves, elles n'en sont pas moins quelquefois un obstacle à la poursuite du traitement .

Elles semblent dûes pour la plupart d'entre elles,à une augmentation de la sécretion chlorhydro-peptidique.

I- les ulcères gastro-duodénaux.

Peu fréquents mais classiques, leur éventualité, bien que rarissime n'en est pas moins la complication majeure des traitements cortisoniques

Luccherini et Gospodinoff, étudiant l'action ulcérogène comparée de la Cortisone,l'Hydrocortisone,la Phénylbutazone,l'acide acétylsalicylique et la Prednisone, concluent que pour cette dernière, l'action

ulcérogène est considérable et notamment plus accentuée que pour les autres corps étudiés.De plus cette action ne se limiterait pas à l'estomac mais serait susceptible de s'étendre u duodénum et même à l'iléon.

Sur le plan clinique, Bollet,Bunhim,Bickel et Muller rapportent des observations d'ulcères latents survenus en cours de traitement,chez des sujets vierges de tout passé digestif et Bickel met l'accent sur le caractère toujours grave et inopiné de ces accidents.

2- autres troubles digestifs.

Ils sont très variés et généralement mineurs. Mise à part la possibilité d'entérorragies, ce sont essentiellement :

- du pyrosis et des nausées
- du météorisme
- des acidités
- parfois de la diarrhée

cèdant le plus souvent au traitement symptômatique, ils n'en constituent pas moins dans certains cas, une gêne notable qui peut contraindre à cesser la thérapeutique.

C - Troubles Cardio-vasculaires

Parmi ceux- ci il faut ranger :

I- la possibilité d'une augmentation de la pression artérielle Elle est moins fréquente qu'avec la Cortisone et l'Hydrocortisone.Layani et Rubens-Duval ne constatent que peu de cas où la tension fût dangereusement augmentée.De Sèze, sur une statistique portant sur I00 cas,enregistre une augmentation de la tension artérielle chez 26 des malades en traitement ; I5 d'entre eux présentaient une élévation de pression de

30 mm de Hg.

2- Les troubles cardiaques proprement dits sont rares et peu inquiétants. Ils consistent surtout en :

- légère oppression
- sensation de constriction rétro-sternale
- parfois tendance syncopale.

A l'électro-cardiogramme on note une tendance fréquente aux extra-systoles et des troubles de la repolarisation (traduisant la fuite du potassium) aisément amendés par le traitement .

3- Les accidents thrombo-emboliques.

Bien que considérablement moins fréquents qu'avec la Cortisone et l'Hydrocortisone, ils peuvent être rencontrés.

Kammerer et Cecil, Di Nardo, et Françon en rapportent quelques observations.

Daneo, dans une statistique portant sur 253 cas, signale une Phlegmatia alba dolens et deux infarctus du myocarde ; encore, l'un des deux infarctus ne semble-t'il pas imputable à la seule Prednisone .

D - Les troubles neuro-psychiques

Excepté Muller, Maeyns et Bollet,la plupart des auteurs,et entres autres Bunhim, Bickel, Layani,Françon et Rubens-Duval, les considèrent comme peu importants.

La véritable psychose est rare et semble le fait de malades présentant déjà des antécédents psychiâtriques.

Ils se traduisent en règle par:

- de l'irritabilité

- un état légèrement anxieux
- un peu d'insomnie
- quelques céphalées transitoires
- parfois un état d'euphorie marquée.

E - Los risques d'accidents infectieux

Ils semblent vraiment négligeables. Bollet,Di Nardo, Alphonse et Muller relatent quelques cas de pneumonie.

Daneo, dans sa statistique, signale 3 cas de furonculose.

Citons encore une péritonite grave, dans un cas de Villa et Oselladore, mais qui par son caractère fortuit et exceptionnel, ne mérite pas d'être retenu.

F - Les troubles métaboliques

Ils valent davantage qu'on s'y attache. Ils affectent :

I- Le métabolisme glucidique

Bunhim et collaborateurs, De Gennes, Coste et Sala ont observé fréquemment des perturbations plus ou ploins importantes du métabolisme des glucides. Pour Layani, le diabète cortisonique est,en règle,générateur d'acido-cétose.Rubens-Duval est plus optimiste, et, pour lui le diabète causé par la prednisone demeure une rareté. Quoi qu'il en soit, Villa et collaborateurs ont remarqué la constante augmentation de l'hyperglycémie provoquée et la diminution de la sensibilité à l'insuline chez les malades traités à la Prednisone.

2- Le métabolisme protidique.

Tous les auteurs sont d'accord sur l'existence d'un bilan protidique négatif, surtout aux fortes doses, et au cours des cures prolongées (Bunhim,Sala,et Amira.)

3- Le métabolisme lipidique.

Nous avons envisagé les perturbation de ce métabolisme en étudiant le faciès cushingoïde.

4- Enfin, la fuite de ions potassium et calcium est de règle.

G - Beaucoup plus important semble le risque d'hypoplasie surrénale.

Selon Coste, la capacité hypolasiante de la Prednisone sur la glande corticosurrénale est semblable à celle de la Cortisone et de l'Hydrocortisone. Même à faible dose, cet effet nocif persiste.

Sala et Amira constatent une diminution du poids des glandes surrénales chez des animaux ayant reçu de la Prednisone.

Villa, de Martini Bunkim et Lenti constatent une diminution de l'excrétion urinaire des 17 céto-stéroïdes chez leurs patients ayant reçu de la Prednisone.

Et Galli étudiant le même phénomène, conclue que cette inhibition est fonction de la dose administrée.

Il ressort de cette étude que, pour être mieux supportée que les hormones existant antérieurement, la Prednisone est tout de même responsable d'un certain nombre d'effets secondaires fâcheux. Parmi ceux-ci :

- Le faciès lunaire, bien que quasi constant ne prête guère à conséquence graves. Pourtant, bon nombre de femmes (la P.C.R. atteint le plus souvent la femme) redoute cette incidence inesthétique du traitement hormonal.

- Le risque d'ulcérations digestives, bien que peu fréquent, est toujours imprévisible. Et les autres troubles digestifs, pour être bénins, n' n n'en entravent pas moins, quelquefois la poursuite du traitement.

- Chez certains malades, l'action hypertensive de la Prednisone bien que peu accusée, constitue un inconvénient non négligeable.

- Et parmi tous ces " side-effects ", la mise en sommeil de l'activité corticosurrénale physiologique n'est pas le moindre aléa du traitement par la Prednisone.

Le second obstacle au traitement hormonal de la polyarthrite chronique rhumatismale, qui lui aussi mérite d'être considéré, est son prix de revient. En dépit de l'extension des bienfaits de la Sécurité Sociale à presque toutes les couches de la population, il reste encore un trop grand nombre de malades ne bénéficiant pas de ce précieux appoint pécuniaire. Or le coût du seul traitement par la Prednisone si l'on s'en tient aux doses usuelles qui sont d'environ 10 à 15 mgr pro die, dépasse 150 frs par jour. Cette considération constitue souvent pour le praticien une contre-indication, qui pour être d'ordre social, n'en est pas moins formelle.

La conclusion qu'il convient de tirer de cette étude des inconvénients du traitement par la Pednisone nous est donnée par De Sèze : " Il faut s'attacher à rechercher la plus faible dose qui donne un résultat acceptable en utilisant au besoin l'aspirine comme traitement d'appoint ".

- - - - - - - - - - - - - - -

IIe LA MEDICATION SALICYLEE, SES LIMITES, SON MECANISME.

Dans la Polyarthrite chronique Rhumatismale, l'action anti inflammatoire des salicylés est beaucoup moins nette que dans le rhumatisme articulaire aigu ; néanmoins, l'action antalgique de certains d'entre eux les rend précieux dans la thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Après une éclipse transitoire, due à l'apparition des traitements hormonaux, les salicylés ont repris leur place dans la thérapeutique des arthrites chroniques. Certains auteurs étrangers vont même jusqu'à affirmer que l'action de l'aspirine n'est en définitif pas moins brillante que celle de la cortisone (conclusion de l'Empire Rhumatism council, in Annals of Rhumatis Disease, december 55.)

Sans vouloir mettre la médication salicylée en concurence avec la prednisone, les auteurs français sont d'accord pour lui reconnaître un rôle notable comme traitement d'appoint :

Pour de Sèze, la médication salicylée est toujours très utile : " efficace et bien tolérée, dans les formes légères, elle peut constituer à elle seule tout le traitement " ; dans les formes sévères, elle constitue une thérapeutique de complément, associée aux sels d'or ou à la corticothérapie.

Pour Coste et Delbarre, elle exerce une action antiinflammatoire indépendante de toute stimulation endocrinienne.

Toutefois, l'intérêt des salicylates est limité par un certain nombre d'inconvénients. Selon Cottet, Laroche et Varay, les deux Principaux écueils du traitement salicylé sont :

- La rapidité d"élimination des salicylates
- Les effets secondaires

1) Rapidité d'élimination :

La rapidité d'élimination de médications telles que le salicylate de soude ou l'aspirine est extrêmement grande nécessitant le renouvellement des doses toutes les 4 heures.

2) Effets secondaires :

a) Digestifs :

- anorexie
- nausées, gastralgies, vomissements
- diarrhées

b) auditifs et vestibulaires :

- hypoacousie et bourdonnements d'oreilles.
- vertiges

c) sanguins : hémorragies par hypoprothrombinémie

d) enfin, parfois, véritable acidose salicylique, annonçée par une hyperpnée, puis état convultionnel pouvant aboutir au coma. Cet accident est heureusement fort rare

Ces effets secondaires pour être généralement bénins, n'en constituent pas moins, le plus souvent à la longue, un obstacle au traitement. Surtout, chez certains malades, plus particulièrement sensibles.

Encore possédons-nous à l'heure actuelle un nouveau dérivé d'élimination lente, véritable salicylate retard, et de toxicité moindre. Ce nouveau salicylate constitue un progrès certain de la Thérapeutique salicylée car il permet d'en prolonger les effets sans pour cela assujettir le patient à de fréquentesabsorptions du médicament ; et obvie de ce fait à une lacune importante de la médication salicylée.

Au cours de ces dernières années, nombre de chercheurs frappés par

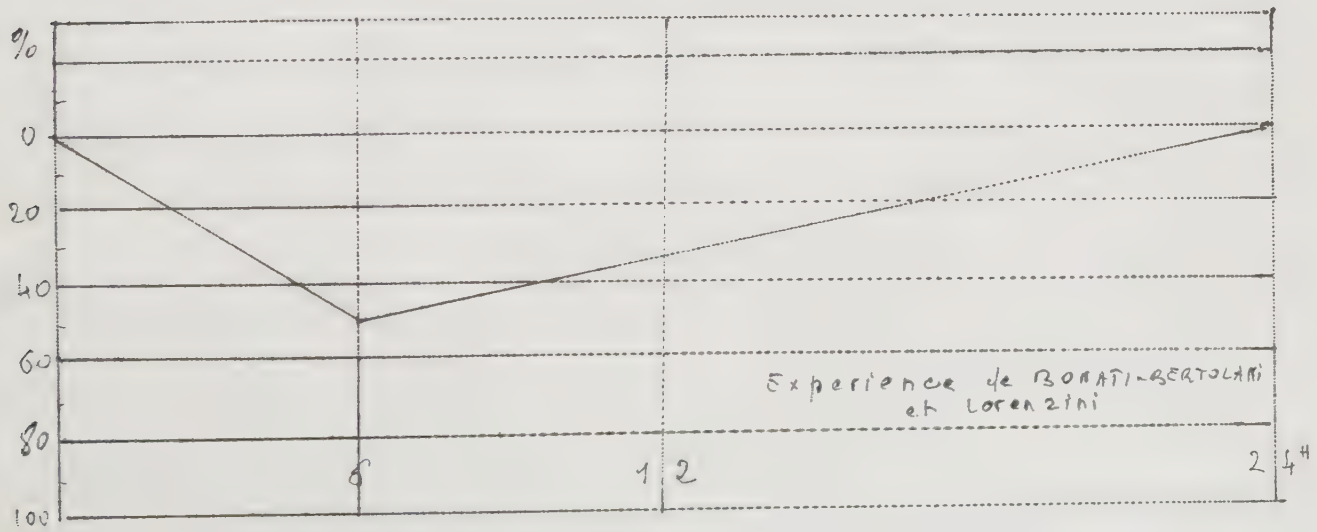
la similitude qui existe entre la Cortisone et l'A.C.T.H. d'une part et les médicaments salicylés d'autre part, ont étudié le mécanisme d'action des salicylates.Le résultat de leurs multiples expériences semble en faveur d'une action excitatrice des salicylés sur l'axe hypothalàmus- hypophyse-corticosurrènale qui expliquerait la parenté de leur comportement thérapeutique.

Le mécanisme d'action des dérivés salicylés, mécanisme qui souligne leur analogie avec les hormones cortico-surrénales, a été démontré par plusieurs expériences.

1) Action des dérivés salicylés sur l'éosinophilie :

Nous savons que le test de Thorn objective la réponse du cortex surrénal à l'action excito-secrétrice de l'A.C.T.H. par un abaissement de moitié du taux des éosinophiles en circulation.

Chez l'animal, Kelemen, Majoros, Ivanyi, Kovacs, Robinson, Van Cauwenberge, Heusghem, Betz, Hetzel-Hine, Meade et Smith, Roskam et Vivario ont observé un abaissement des éosilophiles, consécutif à l'administration de salicylate de soude ou d'acide acétyl- salicylique.



Emprunté à l'étude comparative des effets des différents salicylates et leur mécanisme d'action " J. La Barre et M.J. Hans, 4° congrès Interation nal, Rome septembre 54 " (Expérience de Bonati, Bertolani, et Lorenzini)

2) Examen des aspects histologiques résultant de l'administration de dérivés salicylés :

Champy et Demay observent une régression brutale des cellules lymphoïdes et des altérations de la rate chez les animaux ayant reçu du salicylate. Ces modification sont en tout point comparables à celles observées par Selye sur les animaux traités par Cortisone et A.C.T.H.

3) Les grenouilles injectées avec du salicylate voient leur couleur devenir plus fonçée. Cette constatation témoigne d'une augmentation de la secrétion d'intermédine, mettant en évidence une excitation spécifique de la glande pituitaire.

4) Action des dérivés salicylés sur l'élimination des stéroïdes urinaires :

Roskman, en 1.951 enregistre une augmentation des corticoïdes réducteurs sous l'effet de fortes doses de salicylate. Bonati, Bertolani et Lorenzini, étudiant l'élimination des 17 cetostéroïdes, chez le cobaye traité par une solution de salicylate sodique, constatent à leur tour une augmentation des stéroïdes.

5) Ascorbie surrénalienne et dérivés salicylés :

La quantité d'acide ascorbique présente dans les capsules surrénales est proportionnelle à l'activité de ces glandes (Sayers 1954).

Sayers constate une chûte de l'ascorbie surrénalienne chez les animaux soumis à des injections de salicylate sodique.

Blanchard, Beaborn, Marenth et Marshall confirment cette découverte.

En 1951 Hetzel et Hine démontrent que la diminution du taux d'ascorbie surrénalienne est proportionnelle à la quantité de salicylate administrée. Cette élimination n'existe plus chez l'animal hypophysectomisé ainsi que chez les sujets ayant subi un traitement cortisonique prolongé.

Il convient de noter, au terme de cette étude du mécanisme d'action du salicylate que tous les auteurs ne sont pas d'accord pour reconnaître le bienfondé de cette théorie. Il nous faut citer quelques résultats discordants ; F.G.W. Marson n'obtient aucune chûte des eosinophiles après l'administration de 9 gr de salicylate par 24 heures.

Smith, Gray et Lunnon ne décelent aucun accroissement de l'élimination des stéroïdes urinaires chez leurs malades.traités par le salicyte de soude.

Baylless et Steinbeck étudiant les variations plasmatiques des stéroïdes adréno-corticaux chez des sujets traités par le salicylate, ne notent aucune augmentation de ces steroïdes pour des doses de 4 grs par jour.

Enfin, lors du récent Congrès Internationalldes Maladies Rhumatismales à Toronto, Eugène F.Traut et Chester B. Thrift de Chicago, après avoir rappelé les expériences de leurs prédecesseurs en faveur d'une action des salicylates par l'intermédiaire de l'hypophyse rapportent le résultat de leur expé rience prtant sur 46 malades au cours de laquelle ils ne purent noter aucune modification, tant de l'éosinophilie que du taux d'excretion des 17 cetosteroides. Ces auteurs concluent que le mode d'action des salicylés reste inconnu.

A ces points de vue divergents, on peut objecter avec Hans et La Barre que la plus grande réserve est de rigueur lorsqu'on interprete ces observation. En effet, ces conclusions portent sur des résultats observés en

clinique humaine dans des circonstantes pathologiques variées ; par contre, les expériences faites au laboratoire donnent des résultats d'une suffisante constance (régime, bilan des 24 heures, etc ...) Or ces expériences, tant chez Roskam que chez Hans et La Barre ont toujours montré un accroissement de l'excrétion des corticosteroides sous l'inflence de la médication salicylée Nous pouvons donc conclure que si le mécanisme d'action des salicylates n'est pas encore parfaitement élucidé, il n'en reste pas moins de fortes présomption en faveur d'une excitation du système hypothalamus-hypophyse-corticosurrénales, présomptions qui reposent sur de faits patents.

De ce rapide coup d'oeil sur les propriétés thérapeutiques des salicylés, il est possible de tirer les conclusions suivantes :

1) La médication salicylée se comporte vis-à-vis des affections rhumatismales chroniques comme un antiphlogistique mineur. Si peut permettre à elle seule le traitement des formes légères et peu évolutives, il est bien évident que dans les formes graves, elle doit s'effacer devant le traitement hormonal d'action plus rapide et d'efficacité plus certaine. les avis sont d'ailleurs unanimes à reconnaître l'action bénéfique du traitement salicylés. Qui plus est, Dudley Hart, de Londres, après deux ans d'expérience sur les effets comparés de l'acide acétylsalicylique et de la delta cortisone, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, concluent qu'il n'existe pas de différence sensible entre ces deux drogues.

2) Cette similitude des résultats cliniques obtenus avec le salicylate et la delta cortisone, n'est pas pour surprendre si l'on admet que les effets de la médication salicylée sont consécutifs à une stimulation du système hypothalo-hypophysaire. Ces Propriétés des dérivés salicylés leur ont valu le

nom de médication " Cortisone-like " que leur attribuent à juste titre les auteurs d'outre Atlantique.

III° QUELS BENEFICES PEUT-ON ESCOMPTER D'UNE ASSOCIATION HORMONO-SALICYLEE ?

Hormones et salicylates, grâce aux nombreux points communs qu'ils présentent, semblent donc parfaitement aptes à se compléter. Cette propriété des deux médicaments n'est pas une nouveauté, puisque dès le début des traitements hormonaux, certains médecins tentèrent d'en prolonger les effets en relayant la cortisone par l'emploi du salicylate ou de l'aspirine.

A la lumière des faits que nous venons de rapporter, les avantages que l'on est en droit d'attendre d'une telle association sont :

1° D'obtenir une synergie thérapeutique, permettant un traitement d'efficacité supérieure pour des doses moins élevées que celles qui auraient été nécessaires avec chacun des composants pris isolément.

2° De pallier aux accidents de chacun de ces médicaments, grâce aux posologie minimes employées.

3° D'obvier enfin au risque d'épuisement surrénal si l'on admet que la médication salicylée est capable d'une action corticotrophique.

Les essais réalisés jusqu'alors dans le domaine des associations salicylohormonales semblent corroborer nos hypothèses.

T.D. Spies utilisant chez 19 rhumatisants une association :

- Prednisone 0,75 mgr
- Aspirine 300 mgr
- Acide ascorbique 22,5 mgr

voit ses malades rapidement améliorés pour des doses minimes de 6 à 8 comprimés.

Galli et Solari, avec la même formule, maintenant spécialisée aux U.S.A. sous le nom de Sigmagen, enregistrent des résultats interessants dans la Polyarthrite Chronique, principalement lorsque ce traitement est adjoint à la chrysothérapie. Ces deux auteurs concluent à l'efficience de cette nouvelle médication qui réalise une véritable synergie thérapeutique tout en évitant les effets secondaires néfastes qu'aurait pu provoquer chacun des composants, pris isolément.

Dès Février 1956, Robert d'Eshougues, après un tour d'horizon des diverses thérapeutiques de la polyarthrite rhumatismale, mettait l'accent sur les possibilités offertes par l'association de la Prednisone et des salicylés. Cette association, dit-il en substance, renforcel'action de la Prednisone donc elle permet de réduire les doses et stimule le cortex surrénal, s'opposant ainsi à l'inhibition de cette glande.

Enfin, pour Ablad, Larcan, Dry et Mademoiselle Bourgeat de Nancy l'association delta-hydrocortisone-aspirine constitue un traitement d'efficacité renforçée, permettant deréduire les doses aux deux tiers de celles qui nous sont nécessaires avec l'hormone ou l'aspirine utilisées isolément. Ces auteurs eux aussi, attirent l'attention sur la bonne tolérance de cette association, l'économie qu'elle permet de réaliser et la diminutuion du risque d'atrophie cortico-surrénale.

DU CHOIX D'UNE ASSOCIATION

Les critères qui ont présidé à notre choix sont les suivants :

- produits actifs pour de faibles posologies
- présentant le minimum d'effets secondaires et par conséquent, bien tolérés.
- ne présentant pas d'incompatibilité l'un pour l'autre, mais au contraire, susceptibles de potentialisation mutuelle
- d'un usage aussi économique que possible

I- LA PREDNISONE

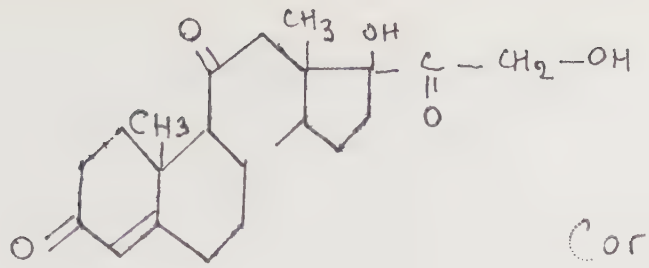
Parmi les corticoïdes dont dispose la thérapeutique moderne, notre choix s'est arrêté sur la Prednisone.

Il semble d'ailleurs, si nous nous en rapportons aux différentes publications concernant l'essai d'association hormono-salicylée, que la cortisone et l'hydrocortisone aient été complètement abandonnées au profit de leursdérivés déshydrogènés, la prednisone et la prednisolone.

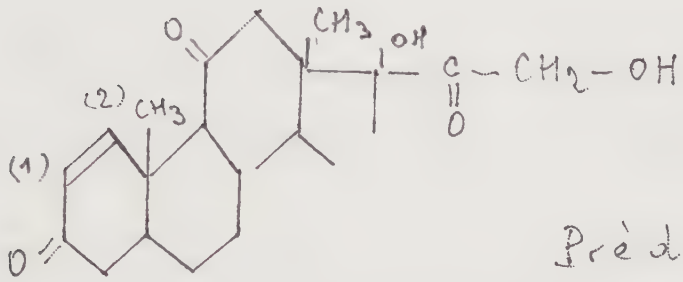
T.D. Spies et Hench ainsi que Platt et Steinberg utilisent la Prednisone. Par contre, Galli et Solari, d'une part, semblent donner leur préférence à la Prednisolone. En fait, il ne parait pas exister de différence fondamentale entre ces deux corticostéroïdes de synthèse.

A- Rappel pharmacologique :

La Prednisone, ou plus exactement, la delta 1 déhydro-cortisone s'obtient par déshydrogènation en position 1 et 2 de la cortisone, ou 17 hydroxy 11 Corticostérone, avec apparition d'une double liaison entre les carbones 1 et 2, comme le montre les formules comparées de ces deux corps.



Cortisone



Prédnisone

Inscrite au Codex sous le nom de Deltacortisone, elle est le plus communément désignée dans la littérature médicale sous les appellations de Prednisone ou de Métacortandracine.

Son pouvoir antiphlogistique est certain, comme le montre :

- La baisse de température
- L'amendement des phénomènes hyperréactionnels
- La normalisation des tests biologiques (vitesse de sédimentation réaction de Vernes à la résorcine, mesure du taux d'Haptoglobine.)
- La chûte du taux des cosinophiles en circulation
- Enfin, le test du granulome expérimental.

B- Originalité de la Prednisone.

Présentant tous les caractères généraux des corticoides, la Prednisone (ainsi que la Prednisolone) se signale à notre attention par deux caractères fondamentaux.

1 - Elle est 5 à 6 fois plus active que la cortisone :

La Prednisone est la plus active des hormones corticoïdes, tant expérimentalement que cliniquement. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

Pour David-Chaussé, elle constitue une " insigne acquisition ".

Pour Coste et Cayla, elle " marque un nouveau progrès de l'hormonothérapie des affections rhumatismales ".

D'ailleurs, en rhumatologie, elle s'est substituée, concurrammont à la Prednisolone, aux autres traitement hormonaux.

Il suffit de considérer les posologies moyennes de la Cortisone, de l'Hydrocortisone et de la Prednisone, tant dans la cure d'attaque que lors du traitement d'entretien pour s'assurer de l'évidente supériorité de cette dernière .

	Cure d'attaque	Cure d'entretien
Cortisone ,	200 à 300 mgr	50 mgr
Hydrocortisone	80 à 100 mgr	25 mgr
Prednisone	30 à 40 mgr	10 mgr

Tableau comparatif des posologie des trois Hormones C.S.

2 - Les effets secondaires néfastes sont réduits par rapport à ceux des corticoides précédemment utilisés.

Les sides effect sont moins nombreux et moins accusés pour la Prednisone que pour la Cortisone et l'Hydrocortisone.

Nous savons en effet que les phénomènes secondaires n'ont pas totalement disparu et que sous certains aspects, ils ne peuvent négligés, mais ils ne sont nullement comparables aux accidents graves que l'on voyait parfois surgir au cours du traitement cortisonique.

- Le risque de rétention hydrosaline accusée avec oedèmes est pratiquement inexistant, aux doses usuelles. Quant aux accidents hypertensifs, ils

sont rares et n'affectent pas la forme grave de ceux dus à la Cortisone.

- Le risque infectieux, nous l'avons vu, peut être négligé et n'exige pas l'emploi systèmatique des antibiotiques.

- Quant aux accidents de thrombose vasculaire, bien que toujours possibles, ils sont moins fréquents qu'avec la cortisone ; qu'il nous suffise de rappeller la statistique de Gosgriff citant 10 accidents de thrombose vasculaire sur un total de 175 sujets traités, et les accidents observés par De Sèze, Laurent Galmiche lors de leurs premiers essais.

Enfin c'est la Prednisone qui permet le traitement le moins onéreux.

Puisque nous avons résolu de prendre en considération le problème économique posé par les traitement hormonaux, un tableau suffira à nous convaincre du moindre prix de la Prednisone.

	Dose journalière	Prix de revient
	en mgr	par jour en frs
Cortisone	50	280
Hydrocortisone	25	210
Prednisone	10	160

Tableau comparatif du prix de revient des Hormones C.S. pour des doses moyennes d'entretien.

Il semble bien par conséquent, (à l'exception de la Prednisolone qui répond aux mêmes caractèristiques) que la Prednisone soit de toutes les hormones corticosurrénales, celle qui répond le mieux aux critères que nous nous sommes imposés.

II- LE SALICYLATE

En ce qui concerne le choix d'un dérivé salicylé, le problème était

plus ardu, en égard du grand nombre de préparations mises à notre disposition actuellement.

Ainsi que nous l'avons dit, dans notre introduction, les principales associations étudiées jusqu'alors, ont surtout fait appel :

- à l'Aspirine (travaux de Spies et de Galli et Solari).
- au Salicylate de soude (Hench)
- au Salicylate de Morpholine (essais de Madame Nina Deboyre, dans le service de Monsieur le Professeur De Sèze)

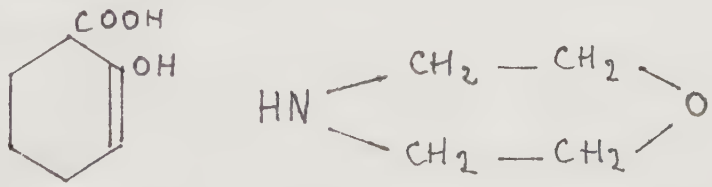
Pour notre travail, nous avons fixé notre choix sur le salicylate de Morpholine et l'étude pharmaceutique et biologique qui va suivre, tentera de justifier ce choix.

A - Rappel clinique

La Morpholine a été choisie pour la préparation d'un salicylate parce que cette amine cyclique possède selon T. Emmers, une toxicité faible.

Ce sel possède toutes les caractéristiques d'un corps pur et se présente sous la forme de cristaux blancs, solubles dans l'eau, l'alcool et la glycérine.

Il a pour formule :



Il contient 58,3% d'acide salicylique, donc 1,4 gr de salicylate de Morpholine équivaut à 1 gr de Salicylate de sodium.

B - Etude toxicologique et Pharmacodynamique.

Les diverses expériences pratiquées au laboratoire ont montré que :

- La dose minima mortelle chez le rat est de 1,5 gr par kilo de

poids (Emmers)

- Chez le lapin, on a pu injecter jusqu'à 5 cm3 de la solution à 28 % en I.M. ou en I.V. sans constater de phénomènes toxiques.

L'étude de l'action du Salicylate de Morpholine sur la pression sanguine et la respiration montre :

- Une action légèrement hypertensive
- et faiblement analeptique respiratoire.

Ces effets disparaissent aux doses inférieures à 50 mgr par kilo de poids, lorsque le produit est utilisé en intra-veineuses.

C-C - Propriétés originales du Salicylate de Morpholine comparé aux autres salicylés.

C'est essentiellment à ces particularités du Salicylate de Morpholine que nous nous attacherons, car ce sont elles qui ont guidé notre choix.

ACTION PROLONGEE DU SALICYLATE DE MORPHOLINE.

Plusieurs séries d'expériences ont démontré que l'élimination rénale du Salicylate de Morpholine, est moins rapide que celle du Salicylate de Sodium.

1 - Expérience étudiant la vitesse d'élimination comparée des deux salicylates chez le chien.

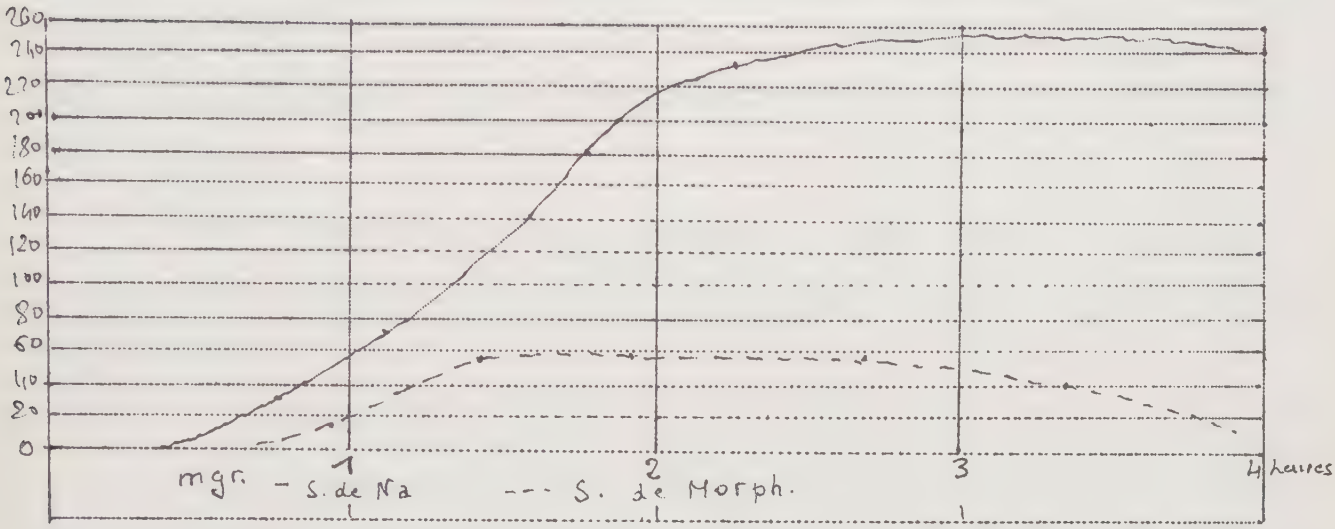
Après ingestion de 1gr de Salicylate de Na, dans un lot d'animaux et de 1, 4 gr de Salicylate de Morpholine, pour un autre lot, ces deux salicylates étant mis en solution dans 300 cm 3 d'eau, l'urine des animaux est recueillie, par fistule vésicale, toute les 5 minutes.

- Le Salicylate de Na apparait au bout de 5 minutes pour disparaitre au bout de 48 heures.

- Le Salicylate de Morpholine n'est mis en évidense qu'au bout de

20 minutes mais son élimination se prolonge jusqu'à la 72e heure

2 - Courbe d'élimination comparée de deux Salicylates. Dans les mêmes conditions expérimentales, le dosage de l'acide Salicylique a été effectué. Les résultats en sont consignés sur la coube ci-dessous.



De ces expériences, on peut conclure logiquement que la fixation tissulaire du Salicylate de Morpholine est supérieure à celle du Salicylate de Na. De plus son élimination prolongée durant 72 heures après son absorption, alors que Salicylate de Na a disparu des urines en 48 heures, montre que le Salicylate de Morpholoine est un Salicylate d'action plus durable que le Salicylate de Na, ou comme a pu le dire un auteur italien, un véritable Salicylate à action retardée

A ces résultats, il convient d'ajouter les récents travaux de L. Thièblot et O. Hiva, relatifs à l'action comparée du Salicylate de Morpholine sur la perméabilité de la capsule synoviale du lapin vivant. Complètant les expériences de Hans et Labarre, les auteurs entreprennent de vérifier l'action de ces 2 drogues vis-à-vis du test de Seifter, modifié par Thièblot et Simon

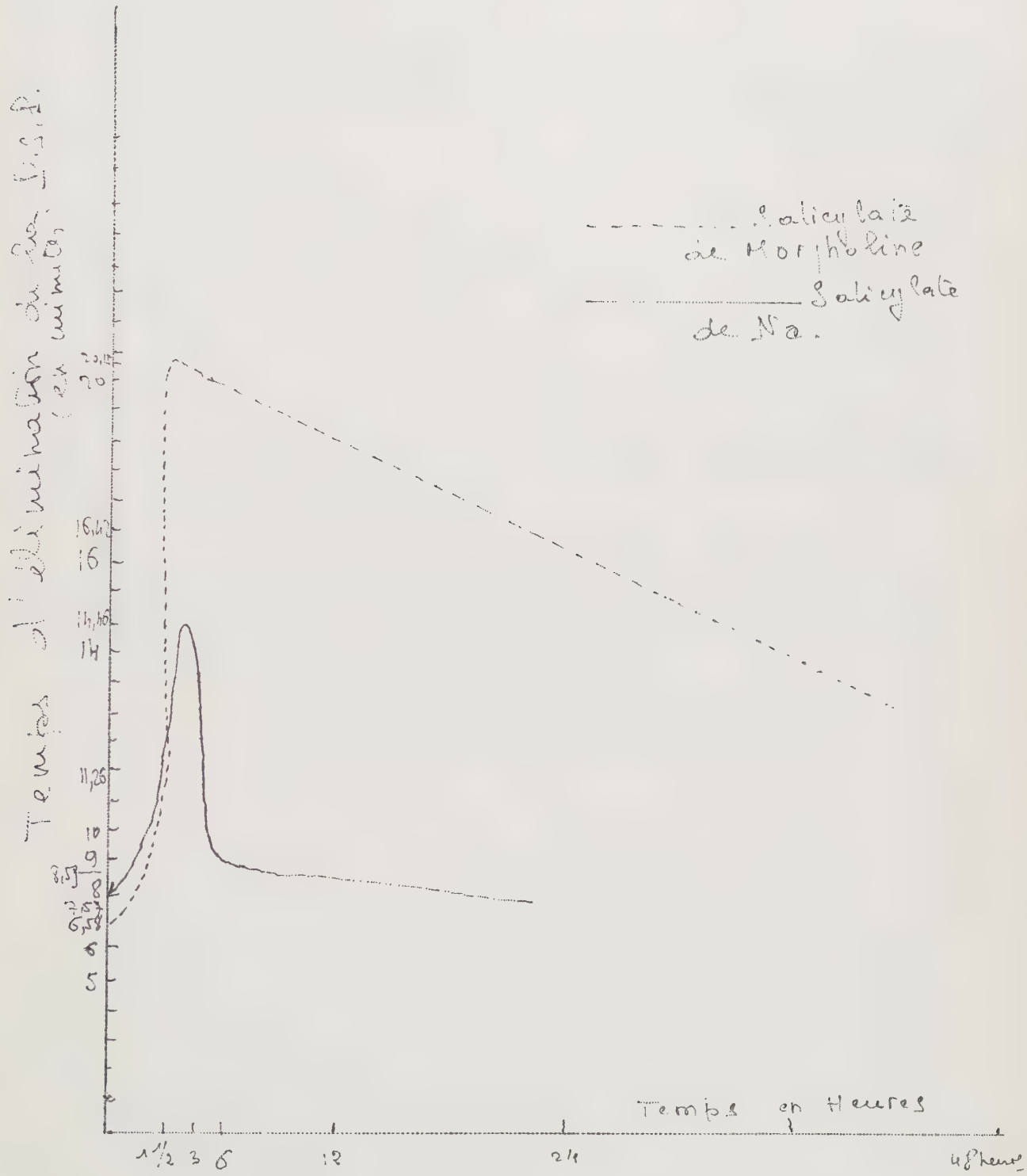
La technique employée est, brièvement résumée, la suivante : Après mise en place d'une sonde en gomme et lavage de la vessie, chaque lapin (tous les lapins employés étant de même poids et étant soumis à un régime identique) reçoit dans l'articulation talo-crurale postérieure 0,5 cm cubes de P.S.P.. L'heure de l'ingestion marque le temps zéro. Puis on guette l'apparition du colorant dans les urines. Le lendemain, la drogue à testerest administrée aux lapins et l'élimination du colorant est mesurée à des temps variables.

Dans l'expérience qui nous interesse , chaque lapin a subi tant pour le Salicylate de Morpholine que pour le Salicylate de Soude 3 tests de Seifter modifiés.

- Un premier à vide.

- Un deuxième pratiqué : deux heures après injection de 50 mgr par Kg du produit, en ce qui concerne le Salicylate de Morpholine ; une heure trente après ingestion de 50 mgr par kg du produit pour le Salicylate de Soude.

- Enfin, de nouveaux tests ont été pratiqués 24 heures et 48 heures après ingestion pour le Salicylate de Morpholine ; et 3 heures, 6 heures et 24 heures après ingestion, pour le Salicylate de Sodium


Salicylate de Morpholine
Salicylate de Na.
Temps en Heures
1 1/2
3
6
12
24
48 heures
16
14
11,25
10
9
8
6
5

Les conclusions de ces essais, ou chaque lapin est son propre témoin sont que :

- l'administration par os de Salicylate de Morpholine aux mêmes doses que le Salicylate de Na, entraine un délai d'élimination plus important que pour ce dernier.

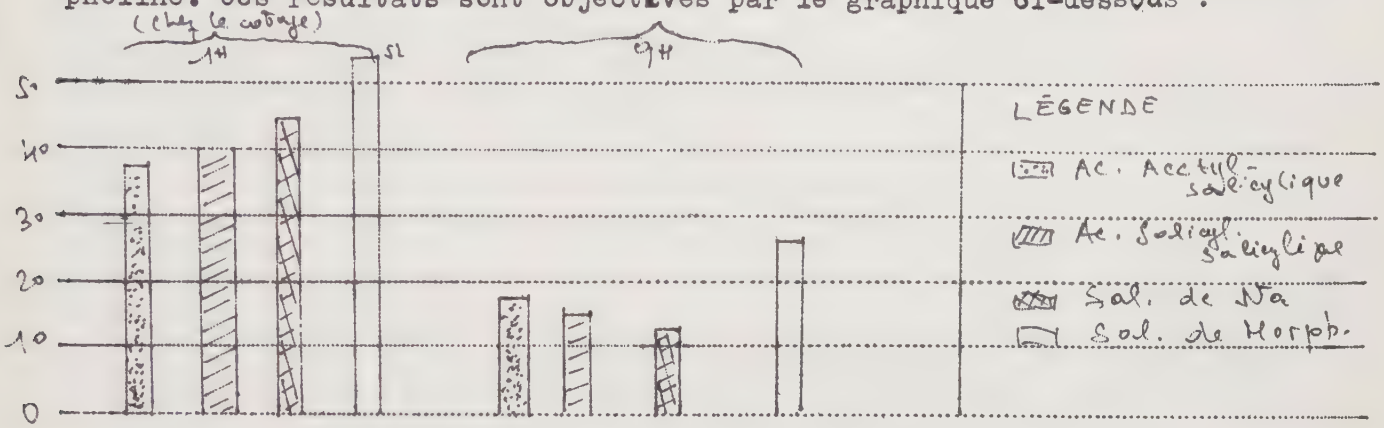
- Enfin, alors que 12 heures après son ingestion, le Salicylate de Na n'agit plus les délais d'élimination du produit, le Salicylate de Morpholine continue son action 24 heures et même 48 heures après absortion.

Ces résultats se trouvent résumés dans les courbes d'activité réciproque des 2 salicylates sur le test de Seifter modifié. Ces courbes sont d'ailleurs superposables aux courbes de salicylémies comparées , étudiées par Michel, Truchet et Tron-Loisel.

Thiebet et Hiva concluent que le Salicylate de Morpholine possède une action plus nette que le Salicylate de Na aux mêmes doses et qu'il est doué d'un effet retard par rapport à ce dernier.

LA SALICYLEMIE DONNEE PAR LE SALICYLATE DE MORPHOLINE EST SUPERIEURE A CELLE DES AUTRES DERIVES SALICYLES

Michel, Truchet et Tron, Loisel, comparant les taux de Salicylémie de divers dérivés salicylés, notent la nette supériorité du Salicylato de Morpholine. Ces résultats sont objectivés par le graphique ci-dessous :



Salicylémie en mgr % en fonction du temps.

De ce tableau, il ressort que le Salicylate de Morpholine donne une Salicylémie plus élevée que l'acide acétylsalicylique, l'acide Salicyl-salicylique et l'acide Salicylique. On peut donc penser logiquement que son action est plus intense.

ACTION HORMONOPOIETIQUE DES DIFFERENTS DERIVES SALICYLES

En étudiant le mode d'action du Salicylate, nous avons énuméré les principales expériences plaidant en faveur d'une action des Salicylés, par le truchement du système hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale.

Certaines de ces expériences ont été reprises en comparant l'activité des différents salicylés.

1 - Dosage de steroides urinaires.

Hans et La Barre ont comparé les effet de différents salicylés, administrés

Ac. Ascorbique en mgr % de glande	Voie d'introd.	Dose mgr kl	Médicament	Ac. Ascorb.	Abaissement en %
447	périton.	115	Sal. de Na	233	- 47
363	idem	460	idem	139	- 62
447	"	162	Sal. de Mor.	161	- 64
363	"	650	" "	107	- 70
363	"	490	Sal. d'éthyl diamine	141	
447	"	122	"	258	- 42
294	"	125	Ac. Acetyl Salicylique	166	- 44
294	"	107	Salicylamide	223	- 25

Leur conclusion est que, par son action très nette sur la chûte de l'ascorbie surrénalienne, la salicylate de Morpholine s'octroie la première place parmi les corps salicylés.

Notons que Michel, Truchet et Tron Loisel effectuant les mêmes dosages au laboratoire de Chimie de l'Ecole de Médecine de Dijon, enregistrent des résultats en tou points comparables.

ACTION ANTALGIQUE DU SALICYLATE DE MORPHOLINE COMPAREE A CELLE DES AUTRES SALICYLES

Hans et La Barre, dans l'étude comparative de l'analgésie induite par différents produits, utilisent le test de la douleur par brûlure chez la souris, décrit par Wolf et Mac Donald.

Leurs expériences prouvent la nette supériorité du Salicylate de Morpholine sur d'autres analgèsiques.

Les travaux de Hess puis de différents autours : Pohle et Spieckermann Macht et Macht, Andrews et Workman, enfin de Smith, d'Amour et d'Amour s'accordaient à reconnaitre aux salicylés une action analgésique insignifiante.

Hans et Labarre reprenant une étude comparative sur l'action analgésique de diverses drogues, en usant du test de la douleur provoqué par brûlure chez la souris (Woolfe et Mac Donald), ont démontré l'action analgésique réelle des salicylates. Leurs résultats sont consignés dans le tableau suivant

Température à laquelle s'est produit la réaction thermique pour les différent groupes d'essais.

Souris de 17à20gr	Témoins	Pyramidon 600 gr	Phényl-butazoli-dine Na 1 mg	Salicylate sodique 4mg	Salicylate de Morpholine 5 mg	Phenylbuta-zon Huilopyrine 1 mg	Noval-gine 1 mg	Chlorhydrate de Morphine 1, 25 mg
I	42°	43°	40°	46,5°	45,5°	44°	43°	Moyenne sur 10 Animaux ↓
2	41°	42°	40,5°	46,5°	45,5°	45°	44°	
3	41°	43°	41°	46°	46,5°	44°	44°	
4	41,5°	42°	40°	46°	46,5°	44°	43°	
5	42°	42°	40°	46,5°	47°	45°	45°	
6	41°	44°	40,5°	46,5°	47°	44°	43°	
7	41°	44°	40°	46°		44°	44°	
8	40,5°	43°	41°	46°		44°	45°	
9	41°	43°	40°	46,5°		45°	44°	
10	41	44°	40°	46,5°		44°	43,9°	
Moyenne	41,5°	42,8°	40,3°	46,4°	46,5°	44,3° 2 décès.	44°	49°

L'examen de ces différents chiffres prouve suffisamentla réalité des propriétés analgésiques du Salicylate de Morpholine qui prend la seconde place, immédiatement derrière la morphine, parmi les médicament de la douleur les plus éprouvés.

La discordance apparente qui existe entre les résultats de Hans et Lavarre et ceux de leurs prédécesseurs, en particulier Smith, d'Amour, sont attribuables au fait que Hans et Labarre se sont servis de la voie veineuse alors que les autres expérimentateurs avaient eu recours à la voie orale ou sous-cutanée et que les doses qu'ils emploient sont plus importantes que celles qui avaient été utilisées avant eux.

TOXICITE DU SALICYLATE DE MOPHOLINE

Léon Philippe, dans sa thése, insiste sur le fait que le Salicylate de Mopholine n'expose pas aux incidents habituels du traitement par le Salicylate de Na et particulièrement à l'acidose-salicylée.Seuls, nous dit il, les bourdonnements d'oreilles peuvent survenir aux fortes doses. Au cours de ses essais cliniques, aucun incident facheûx ne vint entraver la poursuite du traitement ; qui plus est, certains malades supportèrent parfaitement le Salicylate de Morpholine, alors qu'ils présentaient une sensibilité marquée aux autres thérapeutiques salicylées.

Cette rapide étude de propriétés biologiques du Salicylate de Morpholine nous permet de conclure que ce médicament est succeptible d'être employé en association avec le traitement hormonal, de préférence à tout autre dérivé salicylé en raison :

- de son élimination lente, qui permet de maintenir une action de durée supérieure à celle des autres produits analogues.
- de son efficacité dont témoignent les taux de salicylémie qu'il détermine, taux supérieurs à ceux que l'on obtient avec d'autres composés.
- de son action stimulante notable sur l'axe hypophysosurrénalien objectivée tant par l'élimination des stéroides corticaux que par la déplétion de l'asscorbie surrénalalienne.
- de ses propriétés analgésiques :
- de son excellente tolérance, enfin, aux doses thérapeutiques habituelles.

A ces qualité indiscutables, il faut ajouter que le Salicylate de

Morpholine présente sur le sel de Na l'avantage d'être un salicylate organique, ce qui n'est pas à négliger, lorsqu'il s'agit de l'adjoindre à un traitement hormonal où le risque de rétention sodique, si minime fut-il, mérite tout de même d'être pris en considération.

Les propriétés biologiques du Salicylate de Morpholine ont été vérifiées sur le plan clinique par Férond, Dorfler et Philippe, lui conférant une place de choix parmi les dérivés salicylés.

Les observations de Philippe, dans le traitement de certaines poussées évolutives de la polyarthrite chronique rhumatismale, ont suffisamment montré le bénéfice qu'on peut tirer de ce nouveau médicament et son action certaine, tant sur les phénomènes inflammatoires que sur l'élément douloureux.

PLACE DE L'ASSOCIATION SALICYLOHORMONALE DANS LA THERAPEUTIQUE DE LA P.C.R.

INDICATIONS DU TRAITEMENT. TECHNIQUE ET POSOLOGIE...

Nous avons donc choisi pour la conduite de notre expérimentation l'association " Delta-cortisone-salicylate de morpholine ". Ce complexe nous semblant le plus avantageux pour les raisons que nous avons développées au cours du précedent châpitre.

Quelle place peut être impartie à la médication salicylo- hormonale dans le traitement de la P.C.R.. Il semble bien que ces indications se supperposent à quelque chose près, à celles du traitement hormonal dont elle présente les avantages avec des inconvénients plus minimes.

Aussi doit-on laisser la première place à la chysothérapie qui seule peut prétendre modifier le terrain et guérir la maladie ainsi qu'y insiste Jacques Forestier. Cette opinion semble d'ailleurs confirmée tant par les statistiques de N. Debeyre, S. de Sèze et J. Robin (Barcelone 1951) que de Bohman (Upsala 1954) et enfin d'Adams, Ragan, Snorrason et Thomson, reprises par L.J. Michotte dans une mise au point faite en janvier 57 dans la Revue du Rhumatisme et des maladies Ostéoarticulaires. Encore pourrait-on ajouter que selon Galli et Solari, l'association salicylo-hormonale serait succeptible d'être menée de front avec la cure aurique. En ce qui nous concerne, nous nous garderons de prendre position sur cette méthode dont les dangers ont été suffisamment démontrés par Monsieur le Professeur de Sèze, méthode qui repose sur des thécries pharmacodynamiques encore controversées et dont l'expérimentation n'a pas été suffisamment étendue pour permettre un jugement valable.

Donc, abstraction faite de cette primauté donnée à la chrysothérapie, dont l'essai sera fait pendant un an, ainsi que le préconise de Sèze, après

avoir fait également une courte tentative (8 jours suffisent pour juger de leur efficacité) par les anti-paludéens de synthèse, il faut en cas d'échec de ces traitements, mettre en oeuvre la cortico-thérapie surrénale. Cette indication étant posée, deux attitudes sont possibles :

- Ou bien attaque des hormones seules, en réservant l'emploi de la méthode salicylohormonale pour le traitement d'entretien. C'est d'ailleurs au cours de ce traitement prolongé que son intérêt paraît le plus évident.

- Ou bien attaque directe par l'association prednisone salicylate, employée alors à forte dose, laquelle ne présente que des avantages.

Quoi qu'il en soit, il nous parrait inutile de prendre ici une position stricte, car encore une fois, c'est au cours du traitement de longue durée que notre méthode prend toute sa valeur.

Si nous laissons de coté les contre-indications majeures telles que : ulcérations digestives, diabète, troubles psychiques et hypertention maligne qui constituent un veto absolu à cette thérapeutique, restent les indications moins systématiques que sont les formes de début peu invalidantes, faiblement douloureuses d'une part, et l'opposé les formes très graves, très évoluées, avec impotence sévère d'autre part. Nous pensons que ces malades sont justiciables de la thérapeutique salicylo-hormonale. La première éventualité serait même, pour Madame N. Debeyre, la meilleure indication de l'association delta cortisone-salicylate de morpholine (conclusion d'une expérimentation conduite au centre Viggo-Petersen sur 10 cas de polyarthrite chronique rhumatismale Paris juillet 1957). La seconde parce que la corticothérapie est seule en mesure de calmer les souffrances et de diminuer l'impotence fonctionnelle de ces grands invalides que sont les rhumatisants, arrivés à un

stade avanvé de l'évolution rhumatismale.

Enfin, il faut citer les cas où l'hormono-thérapie isolée présente des inconvénients, en raison des doses trop élevées qu'elle exige et des troubles qu'elle engendre ; c'est alors que la thérapeutique salicylohormonale révèle toutes ses possibilités. grâce aux faibles doses d'hormones qu'elle requiert, permet souvent de continuer un traitement qui, sans elle, n'aurait pu être prolongé.

Pour la conduite du traitement, nous nous sommes astreints aux règles du traitement hormonal, telles qu'elles ont été codifiées par de Sèze et son école. Chaque malade a été soumis avant le début du traitement à un bilan clinique et biologique, nous assurant qu'il n'existait aucune contre-indication majeure. Nous rappellerons ces contre-indications, auxquelles on ne doit contrevenir sous aucun prétexte, et qui sont : les ulcérations digestives, le diabète, les hypertensions malignes et l'existence de troubles psychiques actuels ou passés. En outre, l'examen comprenait :

1 - le bilan articulaire

2 - étude de l'état général (courbe thermique, poids, auscultation cardio-pulmonaire et prise de la T.A.)

3 - Enfin, la mesure de la V.S.

Nous avons utilisé la formule suivante :

- Delta-cortisone ..... 0, 002 grs
- Salicylate de morpholine ..... 0, 400 grs

pour une dragée glutinosée

En régle générale, la technique du traitement a été la suivante.

A - Cure d'attaque : 6 à 8 dragées pro die, réparties en 3 ou 4 prises, celles-ci étant données de préférence au début des repas. Il est bien évident

qu'en cas de phénomènes inflammatoires très marqués, ces doses peuvent être considérablement augmentées (jusqu'à 10 voire même 15 dragées) sans inconvénient aucun.

B - Cure d'entretien : Après un traitement de 15 à 20 jours ces doses ont été progressivement diminuées d'une dragée tous les 5 ou 6 jours pour arriver à la dose minima utile, laquelle se situe dans la plupart de nos observations entre 3 et 5 dragées par jour.

Tous les malades que nous avons suivis ont subi, après un mois de traitement, un nouvel examen clinique et une mesure de la vitesse de sédimentation.

OBSERVATIONS CLINIQUES

I - Madame B... 69 ans

Autrefois représentante en quincaillerie

Polyarthrite ayant débuté à l'age de 62 ans par une atteinte des doigts, prédominant à la main gauche, puis extension au genou droit.

A reçu divers traitements : Aspirine, Gentisode, Thionaiodine, Vitamine BI, Salicylate I.V. Phenylbutazone, etc... sans amélioration notable.

31/1/58 : actuellement sans traitement depuis plusieurs mois.

1 - Etat articulaire :

- atteinte des deux épaules avec impotence marquée et douleurs vives.
- Poignet droit : légère impotence fonctionnelle, douleurs vives, pas de déformations.
- Poignet gauche : légère impotence, douleurs, déformation en coup de vent
- Genou droit : raideur manifeste, douleurs vives, genu valgum.

2 - Etat général :

bon, légère anorexie.

température normale.

V.S. : 105 mm et 122 mm

Système Cardio-vasculaire R.A.S.

T.A. 15/8

A partir du 3/2/58 reçoit un traitement par :

- salicylate de morpholine 0,400
- prednisone 0,002

D'abord 6 comprimés, puis la dose est progressivement ramenée à 4.

Le 23/2/58 : les phénomènes douloureux ont complètement disparu de même que l'impotence.

La V.S. : 52 mm et 70 mm

Cette amélioration est maintenue par une dose de 4 comprimés pro die.

II - Madame D... 78 ans

Sans profession.

Polyarthrite ayant débuté à l'âge de 60 ans environ.

Aurait eu 5 ans auparavant une série de Naiodine qui l'aurait considérablement améliorée. Depuis, n'a reçu aucun traitement.

Le 10/2/58

1 - Etat articulaire :

Atteinte des 2 épaules avec impotence et douleurs à la mobilisation.

Atteinte des 2 coudes avec prédominance du côté droit, légère impotence fonctionnelle, douleurs.

Atteinte des articulations metacarpo-phalangiennes avec impotence quasi totale, peu de douleurs, mais une déformation accusée.

2 - Etat général :

Asthénie

Température normale

V.S. : 10 mm et 28 mm

Système cardio-vasculaire : athero-sclérose, avec claquement de B 2.

T.A. 17/8

A partir de 10/2/58, traitement par 6 comprimés de :

- salicylate de Morpholine ...0,400
- Prednisone 0,002

Progressivement, on réduit les doses pour se maintenir à une cure d'entretien de 3 comprimés par jour.

Le 2/3/58 : les douleurs ont nettement diminué, sauf au niveau du coude droit, pour lequel on envisage un traitement par l'hydrocortisone locale. La gêne fonctionnelle est sensiblement diminuée au niveau de toutes les articulations, la V.S. : 4 mm et 7 mm.

On ne constate aucune augmentation de la tension artérielle, la malade ressent un mieux-être certain et la médication semble bien tolérée.

III - Mademoiselle D... 73 ans

Gouvernante

Polyarthrite ayant débuté à l'âge de 63 ans par une atteinte des 2 genoux.

Traitement reçu : Aspirine, Salicylate de soude, infiltrations locales à la Novocaïne, ne reçoit plus aucun traitement depuis 6 mois.

Le 31/1/58

1 - Etat articulaire :

- Epaule droite : impotence fonctionnelle très accusée avec douleurs.
- Articulation métacarpophalangienne : impotence minime douleurs vives, déformation.
- Les 2 genoux sont le siège d'une raideur très accusée, douloureux et déformés.

2 - Etat général :

- Bon, T.A. : 18/9
- vitesse e sédimentation : 9 mm et 23 mm

On institue le traitement par 6 comprimés de la formule :

- Salicylate de morpholine... 0,400
- Prednisone 0,002

dont les doses sont rapidement diminuées jusqu'à 4 comprimés par jour.

Le 20/2/58

On constate une amélioration très nette, les douleurs ont disparu sauf au niveau de l'épaule droite, la mobilité est nettement augmentée. Seul, persiste un certain degré d'impotence au niveau des 2 genoux. La V.S. 2 mm et 7 mm.

La médication a été parfaitement supportée, la T.A. est à 19/9.

IV - Madame B... 71 ans

Ouvrière

Polyarthrite ayant débuté à l'age de 51 ans, par une localisation aux articulations métacarpophalangiennes.

A reçu divers traitements : sels d'or, aspirine, gentisod.
Etat actuel : à la date du 25/1/58.

1 - Etat articulaire :

- les 2 mains sont le siège d'une déformation caracatéristique en coup de vent, douloureuses à la mobilisation et à la palpation; l'impotence fonctionnelle est notable.
- L'épaule droite est douloureuse; la mobilisation objective une limitation nette des mouvements d'abduction et de rétropulsion.
- Les 2 coudes sont modérément douloureux, notamment à la mobilisation.
- Atteinte des 2 genoux, prédominant au genou gauche, qui est chaud, tuméfié et spontanément douloureux, avec blocage en position antalgique de semi-flexion.

2 - Etat général :

- médiocre
- léger train de fièvre
- V.S. : 85 mm et 108 mm
- système cardio-vasculaire R.A.S.
- T.A. : 16/9

Traitement mis en oeuvre : 6 comprimés de la formule :

- Salicylate de morpholine 0,400
- Prednisone 0,002

Il est malheuresement impossible de diminuer les doses sans une recrudescence des phénomènes algiques et inflammatoires.

Après 20 jours de traitement, l'amélioration nette de l'élément douleur et de l'impotence, sauf pour l'épaule droite qui reste complètement bloquée. Au niveau du genou gauche, regression très nette des phénomènes inflammatoires. La V.S. est de 12 mm à la première heure et 29 mm à la seconde heure.

Aucun incident dû au traitement; la T.A. reste inchangée.

V - Madame M... 62 ans

Sans profession.

Polyarthrite ayant débuté à l'age de 50 ans, quelques mois après l'ablation totale d'un sein. Au début, atteinte des poignets et des coudes. A reçu divers traitements : aspirine, phénylbutazone, cortancyl. Ce dernier ayant déterminé une certaine amélioration, mais ayant dû être interrompu en raison des doses d'entretien élevées (20 mgr.) que nécessitait le maintient des résultats.

Le 20/11/1957 :

1 - Etat articulaire :

- déformation douloureuse des poignets et des articulations métacarpophalangiennes.
- Impotence douloureuse des deux coudes avec prédominance du côté droit.
- Atteinte de l'épaule droite, avec douleurs entraînant de l'insomnie.
- Coxarthrite droite.

2 - Etat général :

- mauvais, anorexie, amaigrissement.
- fébricule vespéral :
- V.S. : 102 mm et 155 mm
- T.A. : 12/9.

On institue le traitement : 6 comprimés de la formule habituellement utilisée, puis on réduit progressivement les doses.

Après un mois de traitement, légère amélioration de l'état général; les phénomènes douloureux se sont amendés, permettant à la malade de retrouver un sommeil normal et de reprendre une partie des activités ménagères qu'elle avait dû abandonner. La V.S. est de 80 mm et 108 mm. La dose d'entretien après un essai de degression est maintenue à 5 comprimés par jour.

VI - Madame J... 32 ans

Sans profession.

Le début de la maladie remonte à mai 1955, 5 mois après un premier accouchement, par des douleurs à l"épaule droite, cédant après quelques heures de mise en train, avec altération de l'état général, notamment amaigrissement.

En mars 1956, extention des douleurs aux articulation des poignets et aux métacarpo-phalangiennes des deux cotés. La malade reçoit successivement : Cortancyl, puis Phénylbutazone. Survient une seconde grossesse, qui amène la sédation spontanée des arthrites. Interruption du traitement.

Second accouchement en mars 57. Quelques mois après, reprise de l'évolution des arthralgies, pas de traitement.

Le 13/5/58 :

Lorsque nous voyons la malade pour la première fois :

1) Etat articulaire :

- douleurs des métacarpo-phalangiennes bilatérales
- douleurs des deux poignets
- légère déformation des doigts en fuseau
- enfin, douleurs au niveau des articulations métatarso-phalangiennes du pied droit

Ces arthralgies prédominent le matin au réveil et s'amoindrissent après quelques heures d'activité.

2) Etat général :

- fatigue, léger amaigrissement, pas de fièvre
- Dysménorrhée, règles tous les 30, 32 jours durant 2 à 3 jours

D.R. 5/5/58.

- coeur R.A.S.

- T.A. 12/7.
- V.S. 8/17/26.

On institue le traitement par 6 comprimés de la formule

- Salicylate de morpholine 0,400
- Prednisone 0,002

Au bout de 15 jours, la dose est diminuée progressivement jusqu'à 3 comprimés par jour.

Le 13/6/58/ :

Amélioration notable de l'élément douloureux. Les poignets sont plus souples, les phénomènes fluxionnaires ont disparu. La tension artèrielle est de 10/6, la V.S. 3/8/16. Deux mois plus tard, le traitement est interrompu, en égard à la survenue d'une nouvelle grossesse.

VII - Madame G... 25 ans

Mère de deux enfants, 20 mois et 9 mois.

Le début de la maladie remonterait à 1954, la malade aurait été traitée par des sels d'or et Cortancyl sans amélioration notable. Cessation de la maladie rhumatismale pendant les deux grossesses.

Reprise de l'évolution il y a 8 mois, après le dernier accouchement.

Le 30/7/58 :

Lorsque nous voyons la malade pour la première fois :

1) Etat articulaire :

- douleurs au pied droit, à type de tarsalgies avec, à l'examen pied en valgus et oédème de l'articulation tibio-tarsienne.
- déformation des doigts en fuseaux.

2) Etat général :

- pas de fièvre, mais sueurs nocturnes.
- coeur R.A.S.
- T.A. 13/8
- V.S. 20/42/62;

On institue le traitement par l'association salicylo-hormonal : 6 comprimés pro die.

Le 14/8/58.

Nette amélioration, les douleurs ont disparu, l'articulation tibio-tarsienne a repris un aspect normal, la dose thérapeutique est d'une dragée tous les 5 jours.

Le 29/8/58.

L'amélioration se maintient, la V.S. est de 5/12/22.

Actuellement, la malade semble stabilisée avec 3 dragées par jours.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, quelle place peut-on impartir à l'association Delta-Cortisone-Salicylate de Morpholine, dans le traitement de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale ?

Ainsi que nous y insistions, au début de notre exposé, il convient de rappeler les innombrables difficultés auxquelles se heurte toute tentative de sélection des diverses thérapeutiques . Notre ignorance des causes de cette maladie, l'infinie diversité de ses aspects évolutifs, s'opposent à toute tentative de la codification du traitement .

Toutefois, si nous nous en tenons aux avis les plus autorisés, il est des points sur lesquels l'unanimité semble faite actuellement . Parmi ceux-ci, citons tout d'abord, la primauté qu'il convient d'accorder à la Chrysothérapie Ainsi que nous le rappellions dans les pages qui précédent, il semble avéré que seul, le traitement aurique soit en mesure de modifier l'évolution de la Polyarthrite Chronique Rhumatismale . C'est donc à lui que nous donnerons la préférence, dans la mesure où rien ne s'oppose à sa mise en oeuvre . Il est également admis par la plupart des auteurs que, dans les formes hautement évolutives avec impotence fonctionnelle grave, et vitesse de sédimentation accélérée, la première place doit rester à la Corticothérapie, seule capable de réduire le processus inflammatoirs .

Restent, enfin, les nombreux cas de moindre gravité, où les sels d'or, employés à doses correctes et suffisament prolongées, n'ont pas apporté l'amélioration escomptée ; ceux où le traitement hormonal à faibles doses suffit à assurer le maintien d'un statu quo fonctionnel satisfaisant . Nous pensons que l'association Salicylo-Hormonale peut apporter des résultats intéressants en permettant la réduction des doses d'hormone .

Bien que cette opinion soit très controversée, l'adjonction de dérivés salicylés à la Delta-Cortisone ne présenterait, pour certains auteurs (Hench, aux U.S.A., Galli et Solari, en Italie, Fobert d'Esoughes et Ablad et Larcan, en

France, Michotte et Roskam, en Belgique) que des avantages :
- Potentialisation des effets des deux drogues, permettant la réduction des doses de chacune d'elles .
- Diminution des effets secondaires, avec les risques qu'ils comportent .
- Stimulation problable de l'axe Diencéphale-Hypophysaire qui permettrait de pallier aux risques d'aplasie du cortex surrénal .
- E nfin, réduction du coût de thérapeutique .

Le Salicylate de Morpholine que nous avons choisi pour nos essais a retenu notre attention, en égard à son caractère organique, à sa fixation tissulaire élevée et durable, à sa faible toxicité et à son activité "cortisone-like" élevée . Les travaux de Hans, Truchot,Tron,Loisel et Thieblot, sur le plan pharmacologique, et de Férond, Dorfler et Léon Philippe, sur le plan clinique, ont suffisamment prouvé les qualités de ce nouveau dérivé salicylé, pour qu'il ne soit point nécessaire d'y revenir ici .

Les quelques observations que nousapportons à l'appui de nos théories semblent confirmer, pour la plupart d'entre elles, la contribution intéressante que peut apporter l'association Delta-Cortisone-Salicylate de Morpholine; dans le traitement au long cours de certaines formes de Polyarthrtrite . Sous l'effet de cette association, nous avons enregistré, dans le plus grand nombre de cas :

- I° La diminution des phénémènes fluxionnaires et douloureux
- 2 L'amélioration du potentiel fonctionnel
- 3° L'abaissement de la vitesse de sédimentation

Les doses minimes que nous avons employées n'ont donné lieu à aucune manifestation d'intolérance, sauf chez une de nos malades, qui s'est plainte, au bout de quelques jours, de brulures gastriques, lesquelles ont rapidement cédé à l'adjonction au traitement de faibles doses d'alumine .

Retenons donc ici l'interêt que pourrait présenter l'association de Delta-Cortisone et de Salycilate de Morpholine, dans le traitement d'entretien prolongé de certaines formes de Polyarthrite Chronique Rhumatismale . Il semble que cette association présente notamment deux indications originales .

Elle permettrait, si nous en croyons notre expérience personnelle , de poursuivre chez certains malades, une Corticothérapie, qui sans l'adjonction de Salicylate, aurait nécessité des doses trop élevées pour être compatibles avec

un traitement prolongé (observation n° V) .

Selon Galli et Salari, elle pourrait être associée à la chryssothérapie, avec un risque moindre que celui que fait encourir la Corticothérapie

Il ne faut pas oublier, toutefois, que cette médication ne peut prétendre remplacer ces deux thérapeutiques majeures que restent la Chrysothérapie et l'Hormono-thérapie, mais qu'elle peut leur apporter un appoint non négligeable dans certaines phases du traitement .

Il appartiendra au praticien d'appliquer à chaque cas en la thérapeutique qui lui semblera la plus favorable, sans oublier le rôle primordial du traitement hygiéno-diététique et orthopédique sans le concours desquels, il serait vain de vouloir préserver l'intégrité fonctionnelle de l'articulation .

Vu, le Président de Thèse :
L. de GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L.BINET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
J.SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

ABLARD G. LARCAN A. DRY J. BOURGEOT.- Note préliminaire sur la valeur d'une association hydrocortisone-aspirine dans le traitement des rhumastismes inflammatoires. Société Médicale Nancy, fév. 57

ABLARD G. LARCAN A. DRY J. - Revue Médicale de Nancy, 896 Nov. 1956

BALLABO C.B., RATTI G., SALA G. - III° Conférence Inter. des Maladies Rhumatismales, Aix-les-Bains, 28 Juillet 1956. Rhumatologie N° spécial 137 Juillet 56.

BAUER J. - Rhumatisme articulaire, hormones stéroïdes,acide salicylique. Munch. med. Wschr. 19 Mars 54-96 N° 12 (p 309-312).

BOLAND E.W. - J.A.M.A. 160.8. 613, 25 Fév. 56.

BOLLET, BLACK et BUNIM - Effets secondaires, présentant de gros inconvénients dans l'administration de Prednisolone et de Prednisone J.A.M.A. Juin 1955.

BONATI B., BERTOLANIO F., et LORENZINI R., - Il Farmaco Scienza Tecnica 1951, T.6.N°6.

CHAMPY C., et DEMAY M., - Bull. Acad. Med. Paris 1951 T. 13. p. 135.

VII° CONGRES INTERNATIONAL des Maladies Rhumatismales. New-York 30 Mai 3 Juin 1949. Nouvelles acquisitions dans le traitement des maladies rhumatismales. Brit. Med. J. 16 Juillet 49 N° 4.619.

COSTE F., DELBARREF, MASSIAS-ROBIN J., DEBEYRE N., et COLL. DE SEZE et COLL. RUBENS-DUVAL, LACAPERE J. - Résultats de l'expérimentation française de la métacortandracine dans les rhumatismes inflammatoires. Revue du Rhumatisme Mai 55-22 N° 5, 385-405.

COSTE F., DELBARRE F, et BASSET G. - La Sem. des Hop.2. 716. 26-30 Août 55. Recherches sur l'atrophie surrénalienne provoquée par les hormones anti-inflammatoires (cortisone, hydrocortisone, métacortandracine).

COSTE et GALMICHE - Traitement médical de la P.C.E. in Encyclopédie Médicale, glandes endocrines, nutrition, T. II-10.548 p.9.

COSTE et CHEVALLIER. Le traitement de la crise rhumatismale, étude comparée de divers traitements, portant sur 500 cas observés de 1953 à 1956. IXº Congrès International sur les mal. rhum. (Toronto Juin 57).

COTTET-LAROCHE L., VARAY A., - Thérapeutique médicale in coll. Medico-chirurgicale, mise à jour : Flammarion Edit. I tome 1955.

COPEMAN W., - Opinion moderne sur les maladies rhum. The journal of the Royal Institute of public health and hygiene. Fév.57.20-49-55.

CURRIE J.P. - Steroîd compound therapy.IXº Congr.Inter. on Rhum.diseases. Toronto. Juin 57.

DANEO V. - Données cliniques et biologiques et considérations pratiques sur les effets secondaires défavorables du traitement par la prednisone; des maladies rhum. Minerva Medica 17 Janv 57 48. Nº 5. 187-96.

DAVID CHAUSSE J. - Journal Médical de Bordeaux S.O. 10:1.083,Oct. 1956.

DEBEYRE N.- Conduite du traitement hormonal dans la P.C. rhum. Expansion Scientifique 1957.

DEVIS - Bruxelles Medical 1953 T. 33.

DORDRICK J.R. et GLUCK E.J. - Expérimentation clinique primaire du prednisone (méticorten) dans les affections rhumatismales; pouvoir anti-rhumatismal, activité métabolique et propriétés hormonales comparées - J.A.M.A. 21 Mai 55. 158 Nº 3. 166-170 (Bibliogr.)

DORFLER FRIEDRICH - Depot Salicylat en Rhumatologia Medizinische Klinik Nº 50.16.12.55.

DUDLEY-HART F. - Multi centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl-salicylic acid in the long term treatement of rheumatoid arthritis; result of two years treatment. IXº Congr. Int. on Rhum. diseases. Juin 57.

ESHOUGUES (d') J. ROBERT - Considération sur le traitement de la P.C.E. Algérie Médicale Nº2, Fév. 56.

FEROND M.E. Essai d'un salicylate retard dans les rhumatismes. Communication Soc. Belge contre le Rh. 20/7.49 Bruxelles.

FISCHEL.E.E., FRANCK C.W., BOLTAX A.J.- Combined hormone and salicylate therapy of rheumatic disease. G.C. Int. Congr. on Rhum. Disease, IXº Congr.on Rhum. Diseases. Toronto Juin 57.

FORESTIER J. - Un nouveau traitement des rhumastismes inflammatoires. Le complexe adreno-cortical E. Sem. Hop. Paris 2.7.49. 25 N° 49 -2.115.17.

FORSHAMP P.H.,- DI RAIMONDO V., BURAS. T., LIEBOWITZ D., CERPONE J. - Communication à la 1° conférence internationale sur les effets cliniques et métaboliques de la prednisone et de la prednisolone. New-York 31 Mai 1955.

FRANCON F. et J. - Revue Lyonnaise de Médecine 1956.

GALLI T., LAMEDIAN G., LOTTI G., Relazioni al X congresso della societa Italiana di Rhumatologia. Milano 30-31 Maggio 1956.

GALLI.T. et SOLARI S. - Expérimentation clinique de l'association A.A.S. prednisone à faible dose dans les affections rhumatismales Minerva Medica.17 Nov. 56.47 N° 92; 1.611-1.613.

GAMICHE et LAURENT - Cortisone et A.C.T.H. in Encycl. Méd. C. Glandes endocrines et nutrition T.11, 10.546 p.3.4.

GENNES (de) et MATHIEU de FOSSEY B., Un nouveau corticostéroïde la méta-cortandracine. Presse Méd. 1° Oct. 55. 63 N° 63. 1.270-1.273.

GOSPODINOFF A., - Nouvelle contribution à ulcérogène de la phénylbutazone. Policlinico (Sz.Prat) 30 Mai 55. 62 N° 22.730-732.

GRIVAUX M., VILLIAUMEY J., Semaine des Hôpitaux 32:1.851. 26 Mai 56.

HAILMAN H.F. - A.C.T.H. et cortisone opposés aux salicylates. J. Clin. Endocr. 1.952 ; 12 N° 4 (454-457).

HALPERN. B.N., BENOS, GAUDIN O., et STIFFEL Cl. - C.R. Soc. Biol. 1953 T. 156 p 1.175.

HEARD R.D.H., SOBEL H. et VENNING E.H. - Journ. Biol. Chem. 1946 T. 165.

HENCH P.H. - Presse Med. 27 Oct.56. 64.17 - 1.784. Prednisone et salicylate dans R.A.A. et P.C.E. III° conf. int. de M. Rh. Aix 28 Juin - 13 Juillet 56.

HENCH.P.H., KENDAL E.C., SLOCUMB C.H. et POLLEY H.F. Action d'une hormone de la surrénale (17 hydroxy-II Déhydro-corticostérone : composé E) et de l'hormone cortico-surrénalo-trope sur l'arthrite rhumatismale. Proc. Staff. Met. Mayo clin. 13 AV. 49-181-197.

KAMMERER W.H., CECIL R.L. - Communication.

LA BARRE J. et HANS M.J.,- Etude comparative des effets de différents salicylates et leur mécanisme d'action. IVº Congr. Int. de Thérap. Rome Sept. 54, publié Fév. 56.

LAYANI.F., DURUPT.L., PEYRON J., La Sem. des Hop. 1.299 - 14 Avril 56.

LIEVRE J.A. - Presse Med. 64.82:1.889, 14 Nov. 1956.

LIEVRE J.A. - La cortisone dans la P.C. inflammatoire. Presse Méd. 25;VI; 49;57 Nº 42-603.

MICHEL R., TRUCHOT R., TRON,, LOISEL.H., - Influence de divers dérivés salicylés sur l'ascorbie surrénalienne et l'ascorbicémie (arch. Int. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol; XCIX.Fasc. III et IV. 1 Oct. 54).

le même - Ascorbie surrénalienne et salicylate. Communication au IVº congrès Int. de Thérap. à Rome, Sept.54 - (Livre des comptes rendus) fév. 56.

MICHOTTE L.J., - Etat actuel de la Thérapeutique médicale de la P.C.E. Rev. du Rh.

PHILIPPE L.J., - Contribution à l'étude clinique de l'action du salicylate de morpholine au cours du R.A.A. et des poussées de P.C. E. Thèse de Doctorat Paris 1954.

PLATT W.D., et STEINBERG I., - La prednisone seule est associée aux salicylates et au Phénylbutazone dans le traitement du Rh. artic. New-England, J. Medical. 2.V.57. 256 Nº 18-823-827.

POINSARD G., - Métacortandralone et métacortandracine, deux nouveaux stéroïdes anti-rhumatismaux; Revue Rhumat. Mai 1955; 22. Nº 5, 450-452.

RAVINA A., - Traitement de la P.C.E. par l'association de Prednisone-Aspirine-Acide ascorbique. Presse Méd. 64 Nº 36. 5 Mai 56.

ROBECCHI A., DANEO V., et MARRAZZI G., - Rev. Rhumat. Mai 1955. 22 Nº 5; p 406-412.

ROKAM J., VIVARIO R., VAN CAUWENBERGHE H., HENSGHEM C., et BETZ H. - Bull. Acad. Royale Med. Belgique 1951. T. 10. p.561.

SALA G., AMIRA A., - Relazione al X Congresso della Soc. Italiana di Remmatologia. Milano 30-31 Maggio 1956.

SEZE (S. de) - Presse Méd. 64.82: 1890, 14 Nov. 56.

le même - DEBEYRE (Mme N.) - BORDIER P.H., - B.M. Soc. Méd. Hop. Paris 7.8 216, 24 Fév. 56.

le même - RENIER J.C., GODLEWSKI S., III° Conférence Int. des Mal. Rh. Aix-les-Bains, 28 Juin - 1 Juillet 56. Rhumatologie, N° spécial: 323 Juillet 56.

SEZE (S.de) - DURREN et CARLIER - La thérapeutique tissulaire en rhumato. Bull. et Soc. Méd. Hop. de Paris 1.953-69-152-156.

SEZE (S.de) et MAITRE. - Connaissance élémentaire du rhumatisme. Expansion scientifique, Déc. 1956.

SEZE (S.de) - ORDONNEAU P., DEBEYRE N., - La pratique du traitement médical de la P.C. Rh. In exposé et démonstration prat. en Rhum. Mai 57.

SEZE (S.de) et RICKEWAERT A., Maladies des os et articulations in coll. Médico-Chirurgicale, mise à jour : Flammarion Edit. I Tome 1954.

SPIES T.D. - Journal of the American medical Assoc. 15 Oct. 55

TRAUT EUGENE F., et THRIFT CHESTER B., - Are salicylate benefits mediated by steroïds IX° C.I. on Rh. Disease. Toronto, Juin 57.

TURIAF.J., MARLAND P., JEANSENN.V., Rev. du Prat. 3.519, Déc. 55

VILLA L., BALLABIO et SALA G., - Contribution ultérieure à l'utilisation en thérapeutique de la prednisone (métacortandracine) et de la 9. αfluorohydrocortisone. Rev. Rhumat. Mai 1955 - 22 - N° 5 - 413-420.

WEISSENBACH R. et J. - Les nouvelles thérapeutiques. 1.356.

Le même - DEBEYRE (Mme N.) - BORDIER P.M., - B.M. Soc. Méd. Hop. Paris 7.8 216, 24 Fév. 55.

Le même - RENIER J.C., GODLEWSKI S., III° Conférence Int. des Mal. Rh. Aix-les-[illegible] Juin - 1 Juillet 56. Rhumatologie, N° spécial: 323 Juillet [illegible].

SEZE (S.de) - DURBEN et CARLIER - La thérapeutique tissulaire en rhumato. Bull. et Soc. Méd. Hop. de Paris 1.953-69-152-156.

SEZE (S.de) et MAITRE. - Connaissance élémentaire du rhumatisme. Expansion scientifique, Déc. 1956.

SEZE (S.de) - ORDONNEAU P., DEBEYRE N., - La pratique du traitement médical de la P.C. Rh. In exposé et démonstration prat. en Rhum. Mai 57.

SEZE (S.de) et RICKEWAERT A., Maladies des os et articulations in coll. Médico-Chirurgicale, mise à jour : Flammarion Edit. I Tome 1954.

SPIES T.D. - Journal of the American medical Assoc. 15 Oct. 55

TRAUT EUGENE F., et THRIFT CHESTER B., - Are salicylate benefits mediated by steroids IX° C.I. on Rh. Disease. Toronto, Juin 57.

TURIAF.J., MARLAND P., JEANSENE.V., Rev. du Prat. 3.519, Déc. 55

VILLA L., BALLARIO et SALA G., - Contribution ultérieure à l'utilisation en thérapeutique de la prednisone (métacortandracine) et de la 9. α fluorohydrocortisone. Rev. Rhumat. Mai 1955 - 22 - N° 5 - 413-420.

WEISSENBACH R. et J. - Les nouvelles thérapeutiques. 1.356.